

明 細 書

経皮吸収型脳保護剤

技術分野

本発明は、脳梗塞、くも膜下出血等を含む脳機能障害全般に対して脳機能を保護し得る薬剤に関し、特に、有効成分として3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンを含有する経皮吸収型の脳保護剤に関する。

背景技術

3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンは、フリーラジカル消去作用を有する脳保護剤であり、脳梗塞急性期に伴うヒトの神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善薬として、注射剤（点滴静注、点滴による静脈注射）にて使用されている。近年、高齢化、食生活の多様化、日常生活におけるストレスの増加等により生じた脳機能障害に悩むヒトも多く、それ故、脳機能障害への迅速かつ的確な対策は医療上重要な課題の一つとされている。

脳梗塞などの虚血時およびその後の血流再開通後にヒトの生体内に過剰に発生するヒドロキシラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）などのフリーラジカルは、ヒトの細胞膜に連鎖的に酸化障害を引き起し、脳虚血障害を更に悪化させる。このような場合に3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン含有注射剤（商標名：ラジカット注30mg、一回分当たり有効成分30mgを含む注射剤）を点滴静注にて用いると、該注射剤はヒトの生体内のヒドロキシラジカルを消去することにより、脳虚血障害に対する優れた治療効果を発揮する。

ところが、前記注射剤は、その点滴静注時に患者の体（静脈）に注射針を刺すので患者に苦痛を与え、また、前記点滴静注は通常ベッド上に横たわった患者に対して行なわれるので、患者は一定時間（点滴静注が行なわれている間）、前記ベッド上に拘束される。加えて、インスリンやインターフェロン等の一部の注射剤を除いて患者本人による注射を行なうことはできず、3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン含有注射剤の点滴静注も、当然、患者本人にて行

なうことはできないので、医師、看護婦または看護師による点滴静注（投与）が必要となる。それ故、患者は点滴静注のための入院または通院を余儀なくされる。患者が点滴静注のために入院または通院する場合であっても、点滴静注時に患者は苦痛を感じ、そして医師、看護婦、看護師等の医療関係者は点滴静注（投与）を行なうための時間を必要とするので、例えば、点滴静注を用法・用量通り1日2回行なうと、その都度、患者と医療関係者に苦痛と時間の消費が生じる。

また、注射剤の点滴静注に伴う肝機能障害等の副作用が報告されているが、点滴静注による血中薬剤濃度の一過性の上昇が原因の一つであることは容易に予測される。このような状況から、投与が容易でかつ長時間にわたって効果を持続させることができ、しかも副作用の少ない3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン含有製剤の開発が望まれている。

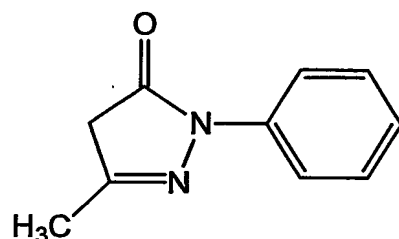
3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンを脳機能正常化剤として用いる場合、注射剤、経口剤又は坐剤（直腸内投与）としての投与方法が、例えば特開昭61-263917号公報に開示されているが、現在、臨床では注射剤しか用いられていない。これは、脳機能正常化剤の対象となる疾患の多くが脳梗塞に伴うものであるため、脳機能正常化剤の投与を受ける者には寝たきりの患者や意識の無い患者が多く、従って経口剤としての投与が困難であることに加えて、脳機能正常化剤の投与を受ける者には、元来、経口による服用が苦手な高齢患者が多いことなどが原因である。

さらに3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンは、肝臓においてグルクロン酸抱合や硫酸抱合により素早く代謝されるため、経口投与においては肝臓での初回通過効果により有効性は極めて低い。また3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンは、過酸化脂質生成抑制剤（例えば、特開昭62-108814号公報参照）、抗潰瘍剤（例えば、特開平3-215425号公報参照）、血糖上昇抑制剤（例えば、特開平3-215426号公報参照）、眼疾患用薬剤（例えば、特開平7-25765号公報参照）、急性腎不全治療・予防薬（例えば、特開平9-52831号公報参照）等として開示されているが、これら薬剤の投与方法はいずれも経口投与、静脈内投与又は直腸投与であり、それ故、臨床においては前記のような欠点を有する。

発明の開示

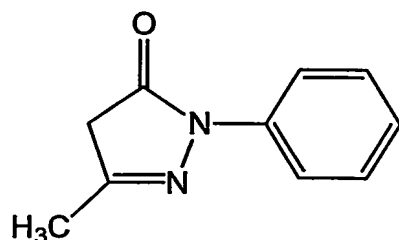
このような現況において、本発明者等は、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンに関し、前記投与方法以外の他の投与方法について鋭意研究した結果、注射剤に代わる製剤の形態として経皮吸収製剤の形態（経皮吸収貼付剤の形態も含む）を採用することにより従来技術の課題を解決し、かつ3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを注射剤として使用した場合の薬効と同等またはそれ以上の薬効を持つ、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを含有する脳保護剤の発明を完成した。

従って本発明は、基剤中に有効成分として、次式：



で表わされる3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩0.1～30質量%を含有することを特徴とする経皮吸収型虚血性脳保護剤に関する。

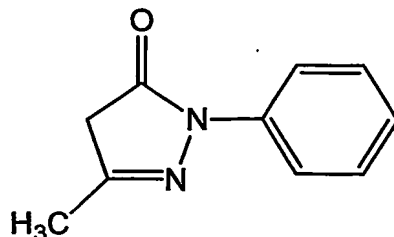
また本発明は、脳を保護する経皮吸収型医薬組成物の製造のための有効成分と



しての、基剤中で0.1～30質量%での次式：

で表わされる3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩の使用に関する。

さらに本発明は、有効成分として、基剤中に 0.1～30 質量%の次式：



で表わされる 3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩を含有する経皮吸収型医薬組成物を患者に投与することからなる脳の保護方法にも関する。

本発明の特に好ましい態様は以下のものである：

- ・前記基剤が水性基剤であるもの、
- ・さらに前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子 1～20 質量%、架橋剤 0.01～20 質量%、多価アルコール 10～80 質量%および水 1～80 質量%を含有するもの、
- ・前記基剤がゴム系基剤であるもの、および
- ・前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子 10～50 質量%、可塑剤 10～50 質量%および粘着付与剤 5～50 質量%を含有するもの。

本発明は以下のような利点を有する：

- 本発明では、虚血後に生じる脳細胞死を有効に抑制でき、しかも 3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オンの有効血中濃度を長時間にわたり維持できる、
- 本発明では、投与および投与の中止が簡便であり、例えば薬剤の副作用が生じたときには製剤を拭き取ったり（例えば、軟膏等の形態の場合）、剥離したり（例えば、貼付剤形態の場合）するだけで、投与を中止することができる、
- 本発明では、薬剤の有効血中濃度が長時間にわたり持続的に維持されるので、点滴静注等に比べて薬剤投与回数を低減することができ、これにより治療時の患

者のコンプライアンスを向上し、また介護者の負担の軽減を図ることができる、および

d) 本発明では、血中薬剤濃度が所定の範囲内に維持され、点滴静注の場合のように血中薬剤濃度が好ましくない値まで一時的に高まることがないため、血中薬剤濃度の一過性の上昇に伴う薬剤の副作用を回避することができる。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1の経皮吸収製剤をラットに貼付した場合とラジカット注射剤を静注した場合とのラット血漿中の3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンの濃度推移を示すグラフである。

図2は、実施例1の経皮吸収製剤をラットに貼付した場合と基剤のみをラットに貼付した場合とのラット一過性局所脳虚血モデルにおける脳梗塞面積を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の有効成分である3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンはフリーラジカル消去作用を有し、例えばヒドロキシラジカル($\cdot\text{OH}$)等のフリーラジカルを消去して、細胞膜等で生じる酸化障害を抑制し得ることが知られていた。本発明において、有効成分の配合量は処方によって異なるが、適する基剤中に該基剤の総量に基づいて0.1～30質量%、好ましくは0.5～20質量%、特に0.5～10質量%配合するのが好ましい。

本発明の医薬組成物は、適する種々の形態、例えば溶液、スラリー、軟膏、ペースト、ガム等の形態であってよく、そのまままたはさらに好ましい形態に加工して使用することができる。

本発明の医薬組成物を貼付剤の形態とすると、そのまま皮膚に貼付することができるので使用し易く都合がよい。該貼付剤は、用途に応じて、例えばパップ剤、プラスター剤、テープ剤等の各種貼付剤の形態であってよい。該貼付剤は、例えば、塗布に適した形態（例えば、軟膏形態）の3-メチルー1-フェニルー2-

ピラゾリン-5-オンを、適する基剤（例えば、水性基剤、ゴム系基剤）に添加したものを適する支持体に所定の厚さで塗膏し、その上からライナーで被覆し、これを所望の大きさに裁断して製造することができる。該貼付剤はまた、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを含有する基剤を先ずライナーに塗膏して基剤層を形成し、その上から支持体で被覆し、該基剤層を前記支持体上に転写することにより形成することもできる。

本発明の医薬組成物における基剤は、水性基剤またはゴム系基剤であることが好ましい。該水性基剤としては、例えば成分1)：水溶性高分子、成分2)：架橋剤、および成分3)：多価アルコールを混合して成るものを使用することができる、また該ゴム系基剤としては、例えば成分4)：ゴム系高分子、成分5)：可塑剤、および成分6)：粘着付与剤を混合して成るものを使用することができる。

以下、成分1)ないし成分6)について説明する。

成分1)の水溶性高分子の例は、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリルアミド、ポリエチレンイミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、アクリル酸デンプン、エチル酢酸ビニル、ゼラチン、デンプン、オイドラギッド、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント等である。水溶性高分子は1種のみを用いてもよいし、または2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。水溶性高分子の配合量は水溶性基剤の総量に基づいて1～20質量%、好ましくは3～6質量%である。

成分2)の架橋剤としては、例えば水等に溶解した場合に二価または三価の金属イオンを生成する塩類を用いることができる。該架橋剤の例は、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウムのような水酸化物、または塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、カオリン、ステアリン酸アルミニウム、水酸化マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムのような無機酸または有機酸の塩、またはそれらの塩基性塩、アルミニウムミョウバンのような複塩、さらにアルミン酸ナトリウムのようなアルミン酸塩、無機性アルミニウム錯塩および有機性アルミニウムキレート化合物、

合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、硝酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、EDTA-アルミニウム、アルミニウムアラントイネート、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシナール等である。架橋剤は1種のみを用いてもよいし、または2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。架橋剤の配合量は水溶性基剤の総量に基づいて0.01~20質量%、好ましくは0.1~10質量%である。

前記架橋剤としての二価または三価の金属イオンを生成する塩類は、水に易溶性のものであってもよいし、水に難溶性のものであってもよい。架橋剤として水に難溶性のアルミニウム化合物を用いたとき、ゲル化を行なうべき反応系中に反応速度調整剤を添加することができ、特に酸を添加することでゲル化の反応速度を速くすることが可能である。特に水酸基を含む有機酸またはその塩類を添加することによってゲル化反応は著しく速くなる。該反応速度調節剤の例は、クエン酸、乳酸、酒石酸、グルコン酸、グリコール酸、リンゴ酸、フマル酸、メタスルホン酸、マレイン酸、酢酸、EDTA-2ナトリウム、尿素、トリエチルアミン、アンモニア等の金属イオンに対してキレート形成能または配位能を持つ有機酸、有機酸塩、有機塩基等、および塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸である。

成分3)の多価アルコールの例は、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1,3-ブタンジオール、エチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコール、1,4-ブタンジオール、グリセリン、トリオキシイソブタン、エリトリット、ペンタエリトリット、キシリット、アドニット、アロズルシット、ソルビトール、ソルビット液、マンニトール、ポリエチレングリコール等である。多価アルコールは1種のみを用いてもよいし、または2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。多価アルコールの配合量は基剤の総量に基づいて10~80質量%、好ましくは10~60質量%である。

成分4)のゴム系高分子の例は、スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体、スチレンブタジエンブロック共重合体、ポリイソブチレン、生ゴム、ポリイソブレン、ポリブテン等である。ゴム系高分子は1種のみを用いてもよいし、ま

たは2種以上を所定比率にて適宜混合して用いることもできる。ゴム系高分子の配合量は基剤の総量に基づいて10～70質量%、好ましくは20～50質量%である。

成分5)の可塑剤の例は、流動パラフィン、植物油、動物油、ポリブテン、低分子ポリイソブチレン、ワセリン、ラノリン、高級脂肪族エステル等である。可塑剤は1種のみを用いてもよいし、または2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。可塑剤の配合量は基剤の総量に基づいて10～70質量%、好ましくは20～50質量%である。

成分6)の粘着付与剤の例は、石油樹脂、ロジン系樹脂、水添ロジン、エステルガム、テルペン樹脂、変性テルペン樹脂、芳香族炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂等である。粘着付与剤は1種のみを用いてもよいし、または2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。粘着付与剤の配合量は基剤の総量に基づいて5～50質量%、好ましくは10～30質量%である。

本発明の医薬組成物を貼付剤とするときに用いる支持体は特に限定されず、慣用の材料を用いることができる。例えば支持体は、天然または合成高分子の織布、不織布、シート、フィルムまたはそれらの積層体であってよい。該合成高分子の好ましい例は、ポリ塩化ビニル樹脂、ポリエチレン系樹脂（例えば、ポリエチレン樹脂や、ポリエチレン樹脂と他の樹脂とのブレンド）、エチレン系共重合樹脂（例えば、エチレンと他のモノマーとの共重合体）、ポリプロピレン系樹脂（例えば、ポリプロピレン樹脂や、ポリプロピレン樹脂と他の樹脂とのブレンド）、ポリウレタン樹脂等である。支持体の大きさ、形状、厚さ等は適宜選択し得る。

本発明の医薬組成物を貼付剤とするときに用いるライナーは特に限定されず、慣用の材料を用いることができる。例えば該ライナーは、天然または合成高分子のシート、フィルムまたはそれらの積層体であってよい。該ライナーの好ましい例は、剥離し易くするための処理（例えば、合成高分子のコーティング）を施した剥離紙や、セロファン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン等のシート、フィルムまたはそれらの積層体である。

本発明の医薬組成物には、基剤並びに有効成分である3-メチルー1-フェニ

ルー 2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩に加え、必要に応じて従来の経皮吸収製剤に慣用されている種々の添加剤、即ち経皮吸収促進剤、粘着付与剤、軟化剤、酸化防止剤、老化防止剤、保存剤、着香剤、pH調整剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、防腐剤、賦形剤、溶解剤等を所定比率で配合することができる。

有効成分である 3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩は、フリーラジカル消去作用を有するため反応性が高く、逆に安定性は低い。注射剤では基剤の成分数が少ないため有効成分の安定に保たれるが、経皮吸収製型の医薬組成物とした場合には必須成分に加えて他の添加剤を加えることが多く、従って処方によっては有効成分の安定性が低くなる惧れがある。この場合、安定化剤として酸化防止剤を添加することは、製品の安定化のために有効である。

前記酸化防止剤の例は、アスコルビン酸、パルミチン酸、亜硫酸水素ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸 4 ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸トコフェロール、d l- α -トコフェロール、ジクロロイソシアヌル酸カリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、大豆レシチン、ピロ亜硫酸ナトリウム、1, 3-ブチレングリコール、ベンゾトリアゾール、ペンタエリスリル-テトラキス [3-(3, 5-ジ-第三ブチルー 4-ヒドロキシフェニル) プロピオネート]、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール等である。酸化防止剤は 1 種のみを用いてもよいし、または 2 種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。酸化防止剤の配合量は基剤の総量に基づいて 0. 005 ~ 20 質量%、好ましくは 0. 1 ~ 5 質量%である。

前記経皮吸収促進剤は、経皮吸収製剤にて通常使用されているものであれば特に限定されるものではない。該経皮吸収促進剤の例は、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸エーテル、乳酸エステル、酢酸エステル、テルペン系化合物、ピロリドン誘導体、有機酸、有機酸エステル、精油、炭化水素、エイゾンまたはその誘導体等である。さらに具体的には、該経皮吸収促進剤は、エタノール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアル

コール、クロタミトン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウム、N-メチルー2-ピロリドン、乳酸エチル、乳酸セチル、乳酸、尿素、1-メントール、ハッカ油、d-リモネン、d 1-カンフル等である。経皮吸収促進剤は1種のみを用いてもよいし、または2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。経皮吸収促進剤の配合量は基剤の総量に基づいて0.1~20質量%、好ましくは0.1~5質量%である。

前記溶解剤の例は、n-メチルー2-ピロリドン、クロタミトン、マクロゴール、イソプロパノール、ハッカ油、プロピレングリコール、ブチレングリコール、オレイルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル等である。特にn-メチルー2-ピロリドンおよびクロタミトンは、3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンの溶解度が高く、溶解剤として有用である。

また、本発明の有効成分である3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンの安定化を図るために、製剤をアルミ、ポリエステル、ポリプロピレン等の包材で包装する際に、脱酸素剤を同封したり、包装内を窒素等の不活性ガスで置換することが有効である。

実施例

以下の例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

ポリアクリル酸ナトリウム5部、アクリル酸デンプン6部、タルク9部および濃グリセリン35部を混合してA液とした。酒石酸2.3部を水21.5部に溶解してB液とした。3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン3部を乳酸5部、イソプロパノール5部、ミリスチン酸イソプロピル1部、1-メントール1部および0.4部のポリソルベート80に溶解してC液とした。A液にB液およびC液を加え、さらにポリアクリル酸共重合エマルジョン2.5部および水3.1部に懸濁した水酸化アルミニウムゲル0.2部を加えて均一に混合した。この混合物をポリエステル製の不織布上に展延し、ポリエチレン製のフィル

ムで被覆した。これを所望の大きさに裁断して、3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収製剤を得た。

対照例 1

ポリアクリル酸ナトリウム5部、アクリル酸デンプン6部、タルク12部および濃グリセリン35部を混合してA液とした。酒石酸2.3部を水21.5部に溶解してB液とした。1-メントール1部を乳酸5部、イソプロパノール5部、ミリスチン酸イソプロピル1部、および0.4部のポリソルベート80に溶解してC液とした。A液にB液およびC液を加え、さらにポリアクリル酸共重合エマルジョン2.5部および水3.1部に懸濁した水酸化アルミニウムゲル0.2部を加えて均一に混合した。この混合物をポリエステル製の不織布上に展延し、ポリエチレン製のフィルムで被覆した。これを所望の大きさに裁断して、対照例（有効成分を含まず基剤のみからなる経皮吸収製剤）を得た。

試験例 1 : in vivoラット貼付試験

・試験方法

試験群では、エーテル麻酔下、ラット（Crj : CD (SD)、雄性、8週齢）の腹部を剃毛し、20 cm²の実施例1の経皮吸収製剤をラット腹部に貼付して伸縮性包帯で被覆した。24時間後に製剤を剥離除去した。

対照群では、同一のラットに、ラジカット注射剤（3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン30 mg / 20 ml 含有）をラット尾静脈から投与した（3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンとして、3 mg / kg）。

双方の群のラットから経時的に採血し、血漿中の3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン濃度をHPLCにより定量した。

・結果

結果を図1に示す。図1は、試験群および対照群について時間の経過に対する血漿中の3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン濃度を図示するグラフである。

図1より明らかなように、実施例1の経皮吸収製剤は貼付2時間後に静脈内投与レベルの血漿中薬物濃度を上回り、以降製剤を剥離除去する24時間後まで略一定な血漿中薬物濃度を維持することができた。それに対してラジカット注射剤は、静注直後は高い血漿中薬物濃度を示すが、急速に血中濃度が減少し、4時間後には消失してしまった。

以上より、実施例1の経皮吸収製剤における薬物血漿中濃度下面積(AUC)は、動物において薬効発現十分量とされているラジカット注射剤の投与量(3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンとして、3mg/kg)のAUCを明らかに上回り、有用な製剤であることが解る。

試験例2：ラット一過性局所脳虚血モデルを用いた薬効薬理試験

・試験方法

ラット(Crj:CD(SD)、雄性、8週齢)を2%インフルラン(麻醉背景;笑気:酸素=7:3)吸入にて麻醉導入後、仰臥位に固定し、2%インフルランにて麻醉を維持した。手術中の体温調節を行うために体温計用プローブ(横河電気株式会社、DIGITAL THERMOMETER IM 2455)を直腸内に挿入しておき、手術前後の体温変化をモニターし、体温低下が見られた場合には白熱灯を用いて体温を37℃付近に維持した。右総頸動脈および外頸動脈を露出し、中大脳動脈を閉塞するため総頸静脈および外頸動脈を縫合糸(5号)で結紮し、予めシリコン(キサントプレンL、ヘレウスクルツァージャパン株式会社)コーティングし、19mmの長さに切断した4号ナイロン糸(栓子)を外頸動脈と内頸動脈の分岐部より挿入し、中大脳動脈を閉塞した。中大脳動脈閉塞2時間後に栓子を抜き、中大脳動脈の血流を再開させた。血流再開直後、予めバリカンとシェーバーを用いて除毛しておいた腹部に、実施例1の経皮吸収製剤(20cm²)を貼付して伸縮性包帯で被覆した。

対照群には、対照例1の基剤(20cm²)を同様に貼付した。

血流再開24時間後に動物を断頭し全脳を素早く摘出した。ティッシュチョッパー(Micro-3D、The Micle Laboratory Engineering Co., Ltd.)を用いて厚さ2mmの脳切片を作製した。脳切片は、Bregma前方4mm、Bregma前方2mm、

Bregma上、Bregma後方 2 mmおよびBregma後方 4 mmの冠状面が得られる位置とした。脳切片を 1 w / v % の 2, 3, 5 - トリフェニルテトラゾリウムクロライド (TTC) 溶液に室温で浸漬・染色し写真撮影を行った。得られた写真に画像解析 (Adobe Photoshop 3.0J ; Adobe Systems Incorporated、Color Count 0.3b ; K&M Software Corporation) を施し、脳梗塞面積を実測値で求めた。

・結果

結果を図 2 および表 1 に示す

表 1 : ラット一過性局所脳虚血モデルにおける実施例 1 の経皮吸収剤の効果

群	動物数	脳梗塞面積 (mm ²)				
		Bregma+4	Bregma+2	Bregma	Bregma-2	Bregma-4
試験群	12	2.2±0.7	14.3±2.1	28.3±3.1	27.8±3.5	30.4±3.4*
対照群	12	4.8±1.3	21.0±2.9	34.6±3.0	37.4±3.5	19.0±3.8

* : $p < 0.05$ 、対照群との間に有意差あり

図 2 および表 1 から明らかなように、実施例 1 の経皮吸収剤は、対照群と比較して、脳梗塞面積を有意に ($p < 0.05$ 、Bregma後方 4 mm) 減少し、脳保護作用を示した。

なお、本発明の有効成分である 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを同一試験系の一過性局所脳梗塞モデルに注射剤として 3 mg / kg を虚血再開通直後および開通 30 分後の 2 回静脈内投与した場合は、対照群と略同様の脳梗塞面積を示し、効果は明らかでなかった。これは、試験例 1 で示した通り、注射した場合における一過性の血中濃度推移が原因と思われる。逆に、本発明のように経皮吸収型とした場合は、有効成分の持続的な血中濃度が得られたことが効果に反映されているものと考えられる。従って、経皮吸収剤はこのように血中からの消失が早い薬物の場合に有効な剤型であると言える。

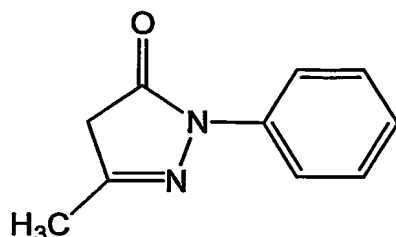
産業上の利用可能性

本発明では、有効成分である 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを有効濃度にて、長時間にわたり継続して、ヒトに容易に投与することができ、それにより虚血後に生じる脳細胞死を有効かつ長時間に抑制することができる。また、本発明は経皮吸収型であるので、注射剤（点滴静注）のように使用時に患者に苦痛を与えたり、患者を一定時間拘束することもない。

従って本発明は、脳梗塞等の原因により生じた虚血後の細胞死、特に脳細胞死を抑制するために有用である。

請 求 の 範 囲

1. 基剤中に有効成分として、次式：



で表わされる 3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩 0.1～30質量%を含有することを特徴とする経皮吸収型脳保護剤。

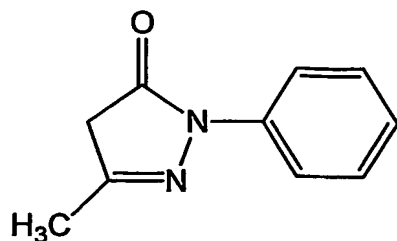
2. 前記基剤が水性基剤であることを特徴とする請求項1記載の経皮吸収型脳保護剤。

3. 前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子1～20質量%、架橋剤0.01～20質量%、多価アルコール10～80質量%および水1～80質量%を含有することを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型脳保護剤。

4. 前記基剤がゴム系基剤であることを特徴とする請求項1記載の経皮吸収型脳保護剤。

5. 前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子10～50質量%、可塑剤10～50質量%および粘着付与剤5～50質量%を含有することを特徴とする請求項4記載の経皮吸収型脳保護剤。

6. 脳を保護する経皮吸収型医薬組成物の製造のための有効成分としての、基剤中で0.1～30質量%での次式：



で表わされる 3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩の使用。

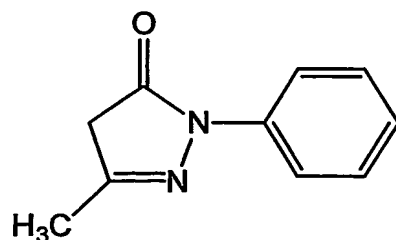
7. 前記基剤が水性基剤であることを特徴とする請求項 6 記載の使用。

8. 前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子 1～20 質量%、架橋剤 0.01～20 質量%、多価アルコール 10～80 質量%および水 1～80 質量%を含有することを特徴とする請求項 7 記載の使用。

9. 前記基剤がゴム系基剤であることを特徴とする請求項 1 記載の使用。

10. 前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子 10～50 質量%、可塑剤 10～50 質量%および粘着付与剤 5～50 質量%を含有することを特徴とする請求項 9 記載の使用。

11. 有効成分として、基剤中に 0.1～30 質量%の次式：



で表わされる 3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オンまたはその医学的に許容され得る塩を含有する経皮吸収型医薬組成物を患者に投与することからなる脳の保護方法。

12. 前記基剤が水性基剤であることを特徴とする請求項 11 記載の保護方法。

13. 前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子 1～20 質量%、架橋剤 0.01～20 質量%、多価アルコール 10～80 質量%および

水 1 ～ 8 0 質量％を含有することを特徴とする請求項 1 2 記載の保護方法。

1 4. 前記基剤がゴム系基剤であることを特徴とする請求項 1 1 記載の保護方法。

1 5. 前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子 1 0 ～ 5 0 質量％、可塑剤 1 0 ～ 5 0 質量％および粘着付与剤 5 ～ 5 0 質量％を含有することを特徴とする請求項 1 4 記載の保護方法。

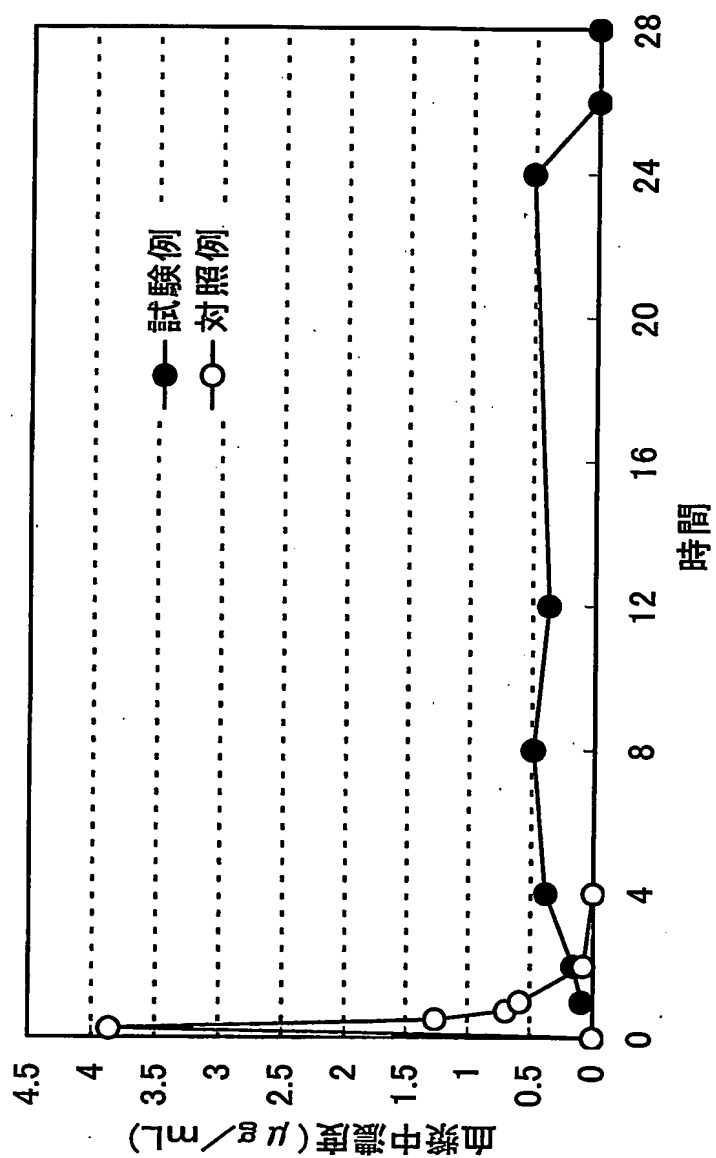


図 1

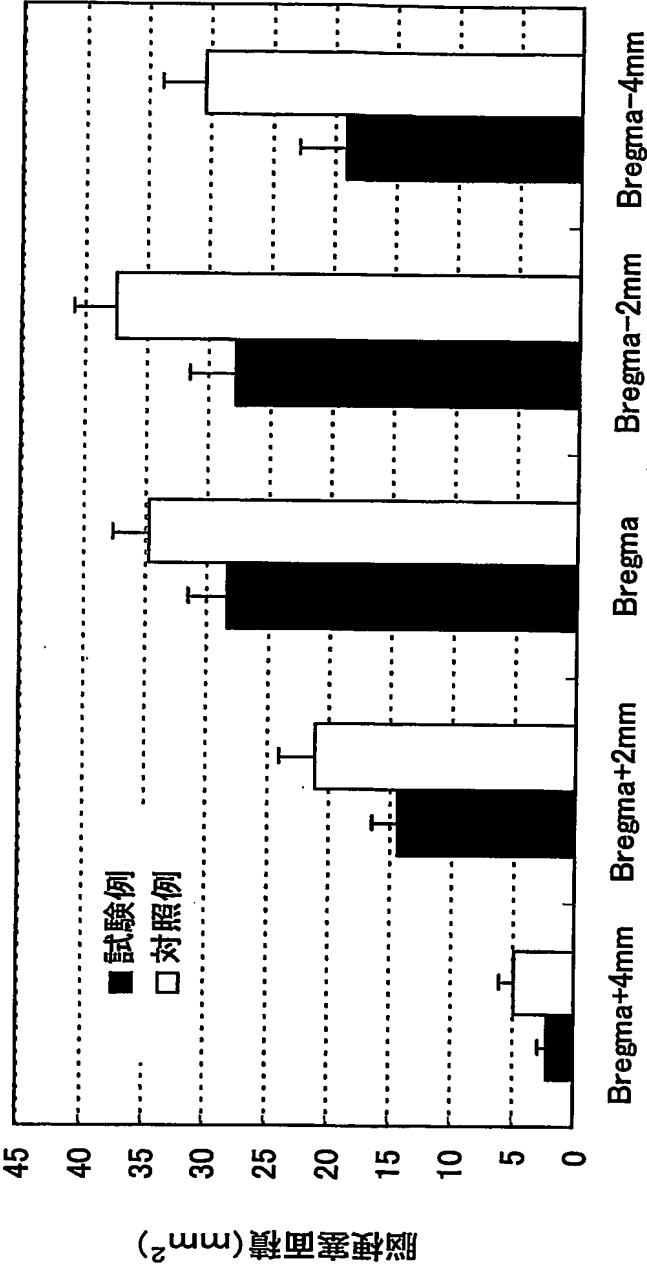


図 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/4152, 9/70, 47/10, 47/32, 47/12, A61P9/10,
C07D231/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/4152, 9/70, 47/10, 47/32, 47/12, A61P9/10,
C07D231/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 03/024446 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 27 March, 2003 (27.03.03), Page 2, line 7; page 7, lines 1 to 4; page 13, lines 23 to 25; page 15, lines 6 to 9 (Family: none)	1, 6 2-5, 7-10
Y	JP 10-279480 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 20 October, 1998 (20.10.98), Claim 1; Par. No. [0012] (Family: none)	1-10
Y	GB 2302651 A (Teikoku Seiyaku Kabushiki Kaisha), 29 January, 1997 (29.01.97), Claim 3; examples 1 to 3 & WO 96/29062 A	2-3, 7-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
20 January, 2004 (20.01.04)

Date of mailing of the international search report
03 February, 2004 (03.02.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14362

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 63-203613 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 23 August, 1988 (23.08.88), Claim 1 (Family: none)	2-3, 7-8
Y	JP 7-48250 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 21 February, 1995 (21.02.95), Claim 1 (Family: none)	4-5, 9-10
A	WO 02/34264 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 02 May, 2002 (02.05.02), (Family: none)	1-10
A	EP 208874 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 21 January, 1987 (21.01.87), & DE 3673273 A & DK 169672 B1 & DE 227186 A & JP 61-263917 A & JP 62-108814 A & US 4857542 A	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14362

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11 to 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11 to 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/4152, 9/70, 47/10, 47/32, 47/12, A61P9/10, C07D231/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/4152, 9/70, 47/10, 47/32, 47/12, A61P9/10, C07D231/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 03/024446 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社), 2003.03.27, 第2頁第7行、第7頁第1-4行、第13頁第23-25行、第15頁第6-9行 (ファミリーなし)	1, 6 2-5, 7-10
Y	JP 10-279480 A (三菱化学株式会社), 1998.10.20, 【請求項1】、【0012】 (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.01.2004

国際調査報告の発送日

03.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子

印

4C

9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	GB 2302651 A (Teikoku Seiyaku Kabushiki Kaisha), 1997.01.29, 請求の範囲3、Example 1-3 & WO 96/29062 A	2-3, 7-8
Y	JP 63-203613 A (久光製薬株式会社), 1988.08.23, 特許請求の範囲1 (ファミリーなし)	2-3, 7-8
Y	JP 7-48250 A (積水化学工業株式会社), 1995.02.21, 特許請求の範囲1 (ファミリーなし)	4-5, 9-10
A	WO 02/34264 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社), 2002.05.02, (ファミリーなし)	1-10
A	EP 208874 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED), 1987.01.21, & DE 3673273 A & DK 169672 B1 & DK 227186 A & JP 61-263917 A & JP 62-108814 A & US 4857542 A	1-10

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲11-15は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。